

Médicament à base d'un nouveau dérivé de pyridoxine.

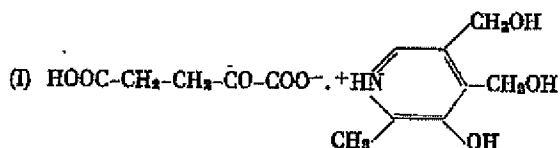
Société dite : ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO M. GIUSTINI S.P.A. résidant en Italie.

Demandé le 13 juin 1967, à 13^h 50^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 12 novembre 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 51 du 16 décembre 1968.)

L'invention a pour objet un médicament présentant en particulier une action détoxiquante, eutrophiante, hépatoprotectrice, névrossthénique et vitaminique, remarquable notamment en ce qu'il contient, à titre de principe actif, de l' α -cétoglutarate de pyridoxine de formule :



Le principe actif est habituellement associé à un véhicule thérapeutiquement administrable.

Le composé de formule I ou α -cétoglutarate de pyridoxine, qui est un composé chimique nouveau, peut être préparé par réaction de l'acide α -cétoglutarique sur la pyridoxine, de préférence en présence de petites quantités d'acétal acétone-diméthylque.

La réaction est avantageusement conduite en milieu alcoolique, dans le méthanol par exemple. On provoque la précipitation du produit de réaction dans la solution concentrée par addition d'éther isopropylique.

L'exemple non limitatif suivant illustre le procédé ci-dessus :

Exemple. — On dissout 2,4 g d'acide α -cétoglutarique dans une petite quantité de méthanol anhydre contenant environ 2 % d'acétal acétone-diméthylque. On ajoute à la solution 0,8 g de pyridoxine base qu'on a préalablement dissoute dans une petite quantité de méthanol anhydre contenant 2 % environ d'acétal acétone-diméthylque.

On filtre et on réduit le filtrat sous vide jusqu'à faible volume. On réchauffe ensuite la solution concentrée à laquelle on a ajouté de l'éther isopropylique, jusqu'au moment où un trouble apparaît. On refroidit et on agite pour faire cristalliser l'huile formée (pour faciliter la cristallisation, on utilise avantageusement des germes du produit déjà obtenu dans une opération antérieure). On filtre et on sèche.

Le produit se présente sous la forme de cristaux blancs, solubles dans l'eau et l'alcool.

Le point de fusion est de 109 °C et la masse moléculaire de 315.

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_8$:
C % 49,6; H % 5,39.

Les essais toxicologiques et pharmacologiques effectués sur le principe actif du médicament de l'invention, dont certains résultats sont donnés ci-après à titre d'exemples, ont démontré que, par rapport à la pyridoxine seule, ou à l'acide α -cétoglutarique seul, l'activité du nouveau produit est plus intense et plus étendue, ledit produit ne présentant en outre qu'un très faible degré de toxicité.

I. Toxicité.

Chez la souris comme chez le rat, une administration intra-péritonéale de 3 g/kg du produit, n'a entraîné aucune toxicité.

L'absence de toxicité a été également démontrée par l'administration chronique à des lapins, pendant 10 jours, de 0,5 g/kg du produit par voie veineuse.

Le produit, administré *per os*, pendant 2 mois, à des rats, à la dose de 100 mg/kg, n'a révélé aucun risque de toxicité.

Il ne s'est manifesté aucune réaction dans les éléments du sang (globules blancs et rouges) ni dans les principaux organes (poumons, cœur, rate, foie, etc.).

II. Essais pharmacologiques.

a. Activité détoxiquante à l'égard de l'isoniazide.

Une administration préalable par voie intrapéritonéale de 100 mg/kg du produit évite la mort chez le rat qui, habituellement, succombe après l'administration de 500 mg/kg d'isoniazide.

b. Activité détoxiquante à l'égard de NH_4Cl .

L'hyper-ammoniémie induite par l'administration intrapéritonéale de 400 mg/kg de NH_4Cl et qui conduit rapidement le rat à la mort, peut être inhibée par une administration préalable de 100 mg/kg du produit de formule I.

c. Activité hépatoprotectrice à l'égard du CCl_4 .

Chez le rat, une administration préalable par voie intra-péritonéale de 250 mg/kg du produit

[0.200 M]
empêche l'infiltration lipidique provoquée par l'administration par voie orale de 10 ml/kg d'une solution huileuse à 10 % de CCl₄. Chez les rats ainsi intoxiqués, l'élimination de bromosulfophthaléine (B.S.P.) redevient, elle aussi, normale.

d. Activité métabolique « in vitro ».

La consommation d'oxygène, à l'appareil de Warburg, d'homogénats de foie et de cerveaux, est plus nettement accrue par mise en contact avec le produit de l'invention que par mise en contact avec des doses équimoléculaires d'acide α-cétoglutarique ou de pyridoxine.

e. Activité régénératrice sur le foie.

Dans le rat partiellement hépatectomisé, l'administration du produit (50 mg et 100 mg/kg) entraîne une action réparatrice tissulaire plus rapide que celle de la pyridoxine ou de l'acide α-cétoglutarique en doses équimoléculaires.

f. Activité eutrophante.

L'administration du produit à de jeunes rats en période de croissance (à raison de 50 mg/kg mélangé au régime) provoque un accroissement pondéral supérieur à celui des rats témoins.

Les essais énumérés ci-dessus démontrent que le produit formant le principe actif du médicament de l'invention est capable d'inhiber l'action toxique de nombreux agents chimiques; son action protectrice est aussi très marquée au niveau du foie.

Ses propriétés anti-toxiques sont plus puissantes que celles de l'acide α-cétoglutarique ou de la pyridoxine en quantités équimoléculaires.

Ses propriétés métaboliques sont aussi plus importantes au niveau du foie et du cerveau, de même que ses propriétés trophiques générales.

Le médicament de l'invention peut être administré par voie parentérale, orale ou rectale, soit seul, soit mélangé à d'autres produits médicamenteux.

Pour les divers modes d'administration, le médicament est présenté, par exemple, sous forme d'ampoules injectables, de comprimés ou de suppositoires, dans lesquels le principe actif est associé aux véhicules appropriés à ces diverses formes pharmaceutiques.

On trouvera ci-après, à titre d'exemples non limi-

tatifs, quelques formes pharmaceutiques du médicament :

a. Ampoules contenant 0,3 g de principe actif dans du liquide physiologique;

b. Flacon pour perfusion contenant 1 g de principe actif dans du liquide physiologique;

c. Comprimés contenant chacun 0,25 g de principe actif dans un excipient pour comprimés,

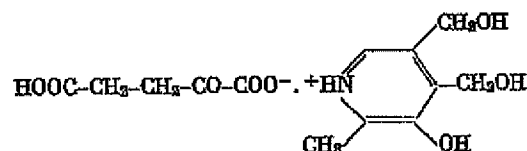
d. Suppositoires contenant chacun 0,35 g de principe actif dans une base pour suppositoires.

Les doses administrables par 24 heures varient selon l'application envisagée; en moyenne, la dose est de 1 ou 2 comprimés, 2 ou 3 fois par jour; ou bien une ampoule, ou 1 ou 2 flacons pour infusion intra-veineuse par jour.

RÉSUMÉ

L'invention a pour objet un médicament présentant, en particulier, une action détoxicante, eutrophante, hépato-protectrice, névrossthénique et vitaminique, remarquable notamment par les caractéristiques suivantes :

1° il contient, à titre de principe actif, de l'α-cétoglutarate de pyridoxine de formule :



2° le principe actif est associé à un véhicule thérapeutiquement administrable;

3° le médicament est administrable par voie parentérale, orale ou rectale;

4° le médicament est présenté sous forme d'ampoules injectables, de flacons pour perfusion, de comprimés ou de suppositoires, le principe actif étant associé aux véhicules appropriés à ces formes pharmaceutiques.

Société dite :

ISTITUTO FARMACOBIOLOGICO M. GIUSTINI S.P.A.

Par procuration :

Cabinet LAVOIX

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

— Brevet français (B.S.M.) n° 3.735 M.